

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## DialogIP

**Controlled-release regulatory peptide implants - contg. zein as carrier****Patent Assignee:** HOECHST AG**Inventors:** SANDOW J K**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
EP 158277	A	19851016	EP 85104057	A	19850403	198542	B
DE 3413608	A	19851024	DE 3413608	A	19840411	198544	
AU 8541059	A	19851017				198547	
JP 60228411	A	19851113	JP 8574525	A	19850410	198601	
ZA 8502639	A	19851015	ZA 852639	A	19850410	198602	
DK 8501623	A	19851012				198603	
PT 80252	A	19860120				198608	
ES 8607732	A	19861116	ES 542045	A	19850409	198704	
HU 40760	T	19870227				198713	

**Priority Applications (Number Kind Date):** DE 3413608 A ( 19840411)**Cited Patents:** A3...8717; DE 1417354; DE 184774; DE 2242844; EP 133988 ; GB 935672; No search report pub.; US 2895880**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
EP 158277	A	G	11		
Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					

**Abstract:**

EP 158277 A

Controlled-release implants contain a regulatory peptide (I) or an analogue or salt thereof as active ingredient and zein (II) as carrier. (I) is an LH-RH analogue, esp. buserelin acetate (Ia).

(I) and (II) are intimately mixed, pref. by dissolving them in aq. EtOH and spray drying the soln., and the mixt. is pressed into the desired shapes, opt. after granulation. Hydrophilic substances may be added to the soln. or spray-dried material to accelerate release, or the implants may be coated with (II) to retard release.

USE/ADVANTAGE - (Ia) is useful for treating mammary carcinoma, endometriosis, prostate carcinoma and pubertas praecox.

0/0

Derwent World Patents Index

© 2002 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 4430846

19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

**0 158 277**  
**A2**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21

Anmeldenummer: 85104057.6

61

Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 9/22**  
**A 61 K 37/24**

22

Anmeldetag: 03.04.85

30

Priorität: 11.04.84 DE 3413608

43

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
16.10.85 Patentblatt 85/42

84

Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71

Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
Postfach 80 03 20  
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

72

Erfinder: **Sadow, Jürgen Kurt, Dr.**  
Am Haldeplacken 22  
D-6240 Königstein/Taunus(DE)

73

Erfinder: **Seldel, Heinz-Rüdiger, Dr.**  
Im Kirschenfeld 15  
D-6370 Oberursel(DE)

64

Implantierbare Zubereitungen von regulatorischen Peptiden mit gesteuerter Freisetzung und Verfahren zur ihrer Herstellung.

67

Implantierbare Zubereitungen von regulatorischen Peptiden mit gesteuerter Wirkstoff-Freigabe, enthaltend als Trägerstoff Zein sowie Verfahren zur Herstellung solcher Implantate werden beschrieben.

**EP 0 158 277 A2**

Implantierbare Zubereitungen von regulatorischen Peptiden  
mit gesteuerter Freisetzung und Verfahren zu ihrer Her-  
stellung

---

Die Erfindung betrifft implantierbare Zubereitungen von  
regulatorischen Peptiden mit gesteuerter Wirkstoff-  
Freigabe, welche als biologisch abbaubaren Trägerstoff  
Zein enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung solcher  
5 Implantate.

Implantate dienen der lang anhaltenden gesteuerten Frei-  
setzung von Wirkstoffen zur Erzielung konstanter Blut-  
spiegel. Der Wirkstoff ist dabei in eine Matrix aus  
10 natürlichen oder synthetischen Polymeren eingebettet. Er  
kann gelöst oder fein verteilt darin vorliegen. Seine  
Freisetzung erfolgt durch Diffusion, durch Erosion oder  
durch beide Prozesse gleichzeitig. Die Erosion spielt  
dann eine Rolle, wenn der Trägerstoff biologisch abbaubar  
15 ist. Bekannte zur Implantation geeignete polymere Träger-  
stoffe sind z.B. Siliconpolymere und Ethylen-Vinylacetat-  
Copolymere. Während Implantate aus diesen Kunststoffen  
nach Freisetzung des Wirkstoffs chirurgisch wieder ent-  
fernt werden müssen, entfällt diese Maßnahme bei biolo-  
20 gisch abbaubaren Polymeren. Derartige biodegradable  
Polymere stellen z.B. Polymilchsäure und Copolymere aus  
Milchsäure und Glykolsäure oder Polyalkyl-2-cyanacrylate  
dar. Biologisch abbaubar ist ferner die aus Bakterien ge-  
wonnene Poly-3-hydroxybuttersäure. Natürlichen Ursprungs  
25 und ebenfalls biodegradabel sind Gelatine und Albumin,  
die durch Hitzebehandlung oder chemische Vernetzung ge-  
härtet werden müssen.

Die genannten Implantatmaterialien, die für eine  
30 parenterale Verabreichung verwendbar sein sollen, sind  
nicht als ideal zu bezeichnen:

Sie können unverträglich Nebenprodukte beim Abbau im Körper bilden; so kann z.B. im Falle der Polybutyl-2-cyanacrylate beim Abbau Butanol entstehen. Bei synthetischen Polymeren ist mit Beimengungen von Polymerisationskatalysator-Rückständen zu rechnen. Aus Implantaten auf Basis von Gelatine wird der Wirkstoff meist zu schnell abgegeben. Zu lange Freisetzungzeiten ergeben sich u.U. bei Anwendung von Poly-3-hydroxybuttersäure. Bei nicht biologisch abbaubaren Materialien ist eine nachträgliche chirurgische Entfernung des Implantats erforderlich.

Es wurde nun gefunden, daß sich Zein als Trägerstoff für Implantate enthaltend Peptide als Wirkstoff eignet.

Zein ist ein pflanzlicher Eiweißstoff und wird aus Mais gewonnen. Von Vorteil ist, daß seine biologische Abbaubarkeit im Bereich von einigen Wochen liegt. Es ist ein Naturprodukt, das gut zugänglich, leicht erhältlich und relativ preiswert ist. Zein gehört zu den Prolaminen, welche physiologisch unbedenkliche Substanzen sind. Alkoholische Zein-Lösungen zur parenteralen Applikation wurden bereits beschrieben (deutsche Patentschrift 28 03 869). Diese Lösungen enthalten zusätzlich ein Öl. Die Herstellung ist aufwendig, die Stabilität der erhaltenen Emulsionen ist nicht unbedingt gewährleistet.

Die Erfindung betrifft daher Implantate enthaltend regulatorische Peptide als Wirkstoffe und Zein als biologisch abbaubaren Trägerstoff.

In den vorstehenden und nachfolgenden Ausführungen steht "Peptide" für regulatorische Peptide, deren Analoga sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Sie sind natürlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Ursprungs.

Unter Implantaten oder implantierbaren Zubereitungen wer-

den feste Depotarzneiformen verstanden, wobei jeder einzelne Formkörper eine einzelne, für sich implantierbare Arzneiform, wie z.B. eine Tablette, darstellt, im Gegensatz zur Sammelarzneiform (z.B. Vereinigung von vielen Mikrokapseln für Insektionszwecke).

Regulatorische Peptide, auch als Peptidhormone bezeichnet, sind physiologisch wirksame endogene Peptide. Sie sind z.B. in Wasser und niedermolekularen Alkoholen gut löslich. Als Vertreter, die die erfindungsgemäßen Implantate enthalten können, seien genannt Oxytocin, Vasopressin, Adrenocorticotropes Hormon, Prolactin, Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon (LH-RH), Insulin, Glucagon, Gastrin, Sekretin und Somatostatin.

Von besonderer Bedeutung sind die LH-RH-Analoga, wie z.B. das Buserelinacetat, die bei kontinuierlicher Verabreichung durch Blockade der Hypophyse zu einer stark verringerten Ausschüttung der gonadotropen Hormone führen und damit zu einer Hemmung der Sekretion von Östradiol und Testosteron. Diese Wirkungen lassen sich zur Behandlung des Mammacarcinoms, der Endometriose, des Prostatacarcinoms und der Pubertas praecox nutzen.

Die zur Implantation bestimmte Zubereitung besteht aus einer Zein-Matrix, in der die Peptide eingebettet sind. Ihre Freisetzung erfolgt durch Diffusion und Erosion. Eine Steuerung der Freisetzung ist einmal durch den Anteil an Peptid in dem Implantat möglich. Das Verhältnis Wirkstoff zu Zein beträgt vorzugsweise 1 : 10 bis 1 : 1000, insbesondere 1 : 10 bis 1 : 100.

Durch Zusatz hydrophiler Stoffe läßt sich die Freigabe beschleunigen. Umgekehrt läßt sich die Freigabe verlängern, indem die Implantate mit einem die Freisetzung verzögerndem Überzug versehen werden.

Die peptidhaltigen Zein-Implantate können also noch weitere Stoffe enthalten. Als hydrophile Zusätze eignen sich z.B. Zucker wie Milchzucker, Polyalkohole wie z.B. Mannit, Aminosäuren wie Glykokoll und Proteine wie beispielsweise Gelatine.

Als Filmbildner für eine Retardhülle kommen vor allem das Zein selbst als biologisch abbaubarer Stoff in Frage, weiterhin andere biodegradable Polymere wie Polymilch-  
säure, Copolymere der Milch- und Glykolsäure und Poly-3-  
hydroxybuttersäure. Daneben lassen sich auch nicht  
abbaubare Polymere wie Ethylcellulose oder Poly(meth-)-  
acrylsäurederivat verwenden, wobei dann allerdings eine  
Reoperation des Implantats erforderlich ist. Als Film-  
bildner ist Zein bevorzugt.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von implantierbaren Zubereitungen aus Zein zur gesteuerten Freisetzung von Peptiden.

Das Verfahren zur Herstellung der Implantate ist dadurch gekennzeichnet, daß man Peptide und Zein innig vermischt und, gegebenenfalls nach Granulation, zu Formkörpern verpreßt.

Die Preßlinge können ganz unterschiedliche Formen besitzen wie Tabletten, Dragees, Oblongtabletten oder Pellets. Vor dem Verpressen können hydrophile Stoffe zugemischt werden. Die Preßlinge können mit einem Filmbildner überzogen werden.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens besteht darin, Zein und Peptid in einem Gemisch aus Wasser und einem ( $C_2-C_4$ )-Alkohol, vorzugsweise einem Äthanol-Wasser-Gemisch zu lösen, in diese Lösung gegebenenfalls

hydrophile Zusätze zu lösen oder zu suspendieren, und die Lösung bzw. Suspension zu sprühtrocknen. Das sprühgetrocknete Material wird verpreßt. Wenn gewünscht, werden die Preßlinge durch Filmlackierung mit einem Überzug versehen. Die hydrophilen Stoffe können auch nach der Sprühtrocknung zugesetzt werden.

Die geschilderten Maßnahmen erlauben Implantate mit verschiedener Lebensdauer, d.h. mit unterschiedlichen Freisetzungszeiträumen entsprechend der therapeutischen Notwendigkeit herzustellen.

Für die Behandlung der Patienten ist es wichtig, daß die Peptide aus der implantierbaren Zubereitung gleichmäßig über mehrere Wochen freigegeben werden. Mit der erfindungsgemäßen Zubereitung mit Zein gelingt es, die Wirkstoff-Freigabe in gewünschter Weise zu kontrollieren.

Die Freigabe des Peptids aus einem erfindungsgemäßen Implantat erfolgt innerhalb eines überschaubaren Zeitraums, so daß auch eine Kontrolle der Patienten durch den Arzt leichter möglich ist. Gewünschtenfalls kann sich an eine Behandlung mit einem erfindungsgemäßen, relativ kurz wirksamen Implantat die Behandlung mit einem langwirksamen anschließen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

10 g Zein und 11,5 mg Buserelinacetat (Gehalt an Base 87 %) wurden in einer Mischung aus 140 ml Ethanol und 60 ml Wasser gelöst und sprühgetrocknet. Man erhielt ein gelbliches Pulver, das zu 50 mg schweren Tabletten mit einem Gehalt an 50 µg Buserelin verpreßt wurde.



Beispiel 1 2

4,5 g Zein und 5,75 mg Buserelinacetat (Gehalt an Base  
87 %) wurden in einer Mischung aus 70 ml Ethanol und  
5 30 ml Wasser gelöst und sprühgetrocknet. Man erhielt ein  
gelbliches Pulver, das mit 500 mg Milchzucker gemischt  
wurde. Die Mischung wird zu 50 mg schweren Tabletten mit  
einem Gehalt von 50 µg Buserelin verpreßt.

10 Beispiel 3

1,431 g Zein und 69 mg Buserelinacetat (Gehalt an Base  
87 %) wurden in einer Mischung aus 70 ml Ethanol und  
30 ml Wasser gelöst und sprühgetrocknet. Man erhielt ein  
15 gelbliches Pulver, das zu 50 mg schweren drageeförmigen  
Kernen mit einem Gehalt von 2 µg Buserelin verpreßt  
wurde. Aus technischen Gründen wurden diese Kerne gemein-  
sam mit 900 g Placebokernen z.B. aus Milchzucker durch  
Besprühen mit 750 g einer Lösung von 100 g Zein in 900 g  
20 70% Ethanol filmlackiert. Anschließend wurden die Buserelin-  
enthaltenden Filmtabletten ausgelesen. Die Überzugsmenge  
betrug ca. 3 mg pro filmlackiertem Zein-Wirkstoff-  
Kern.

25 Beispiel 4

Daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine lang an-  
haltende gleichmäßige Freisetzung bewirken, wurde an den  
gemäß Beispiel 1 hergestellten Buserelin-Zein-Implantaten  
30 sowohl in vitro als auch in vivo beobachtet.

In vitro-Freisetzung (1 ml physiologische Kochsalzlösung,  
Raumtemperatur, täglicher Mediumwechsel): Nach einem  
hohen Freisetzungsschub zu Beginn (innerhalb der ersten  
35 2-3 Tage) verlief die Freisetzung bis zum 27. Tag ge-  
messen, relativ konstant. Die mittlere Freisetzungsrates  
betrug durchschnittlich 243 ng/Tag.

- 5 In vivo-Freisetzung (nach Implantation in das Subcutangewebe bei Ratten, Messung der Buserelin-Exkretion in den Urin durch RIA): Es stellte sich ein ziemlich gleichbleibender Spiegel von 100 ng-300 ng/Tag ein. Unter der Annahme, daß 30 % der täglich freigesetzten Buserelinmenge in dem Urin ausgeschieden wurden, wie dies bei Dauerinfusionen zu beobachten ist, ergab sich eine in vivo-Freisetzungsrate von durchschnittlich 567 ng/Tag.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Implantierbare Zubereitung mit gesteuerter Wirkstoff-Freigabe, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff ein regulatorisches Peptid, eines seiner Analoga oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze als Wirkstoff und Zein als Trägerstoff enthält.  
5
2. Implantierbare Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen hydrophilen, pharmakologisch verträglichen Zusatzstoff enthält.  
10
3. Implantat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es einen die Wirkstoff-Freigabe verzögernden Film aufweist.
- 15 4. Implantat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es einen die Freigabe verzögernden Zein-Filmüberzug aufweist.
5. Implantat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Buserelin oder ein physiologisch verträgliches Buserelin-Salz als Wirkstoff enthält.  
20
6. Verfahren zur Herstellung einer implantierbaren Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff und Zein innig vermischt und die Mischung, gegebenenfalls nach vorheriger Granulation, zu Formkörpern verpreßt.  
25
7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Zein und Wirkstoff in einem Gemisch aus Wasser und einem (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkohol, vorzugsweise aus Wasser und Ethanol löst und sprühtrocknet und zu Formlingen verpreßt.  
30

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,  
daß man entweder der Lösung oder dem sprühgetrockneten  
Material hydrophile Stoffe zusetzt.
- 5 9. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,  
daß man die Formkörper mit einem Zein-Film überzieht.

Patentansprüche für ÖsterreichHOE 84/F 083

1. Verfahren zur Herstellung einer implantierbaren Zubereitung mit gesteuerter Wirkstoff-Freigabe, dadurch gekennzeichnet, daß man ein regulatorisches Peptid, eines seiner Analoga oder eines seiner physiologisch  
5 verträglichen Salze (Wirkstoff) und Zein (Trägerstoff) innig vermischt und die Mischung, gegebenenfalls nach vorheriger Granulation, zu Formkörpern verpreßt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
10 daß man Zein und Wirkstoff in einem Gemisch aus Wasser und einem (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkohol, vorzugsweise aus Wasser und Ethanol, löst und sprühtrocknet und zu Formlingen verpreßt.
- 15 3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder der Lösung oder dem sprühtrockneten Material hydrophile, pharmakologisch verträgliche Stoffe zusetzt.
- 20 4. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Formkörper mit einem die Freigabe verzögernden Film, vorzugsweise einem Zein-Film, überzieht.
- 25 5. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Buserelin oder ein physiologische verträgliches Buserelin-Salz einsetzt.